

PCT/NL

03/0038

Rec'd PCT/PTR 9 JUL 2004

KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

REC'D 28 FEB 2003
WIPO PCT



Bureau voor de Industriële Eigendom

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

10/501768

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 18 januari 2002 onder nummer 1019782,
ten name van:

**NEDERLANDSE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST-
NATUURWETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK TNO**

te Delft, Nederland

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Optische leesinrichting",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

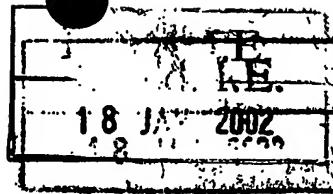
Rijswijk, 11 februari 2003

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

A handwritten signature in black ink.

Mw. M.M. Enhus

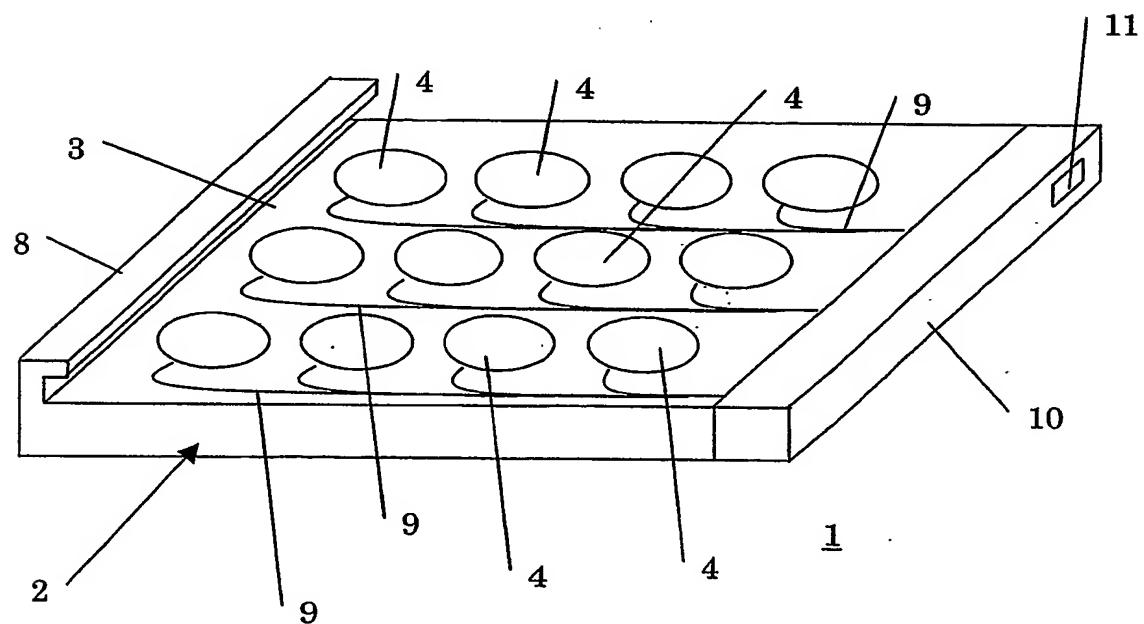
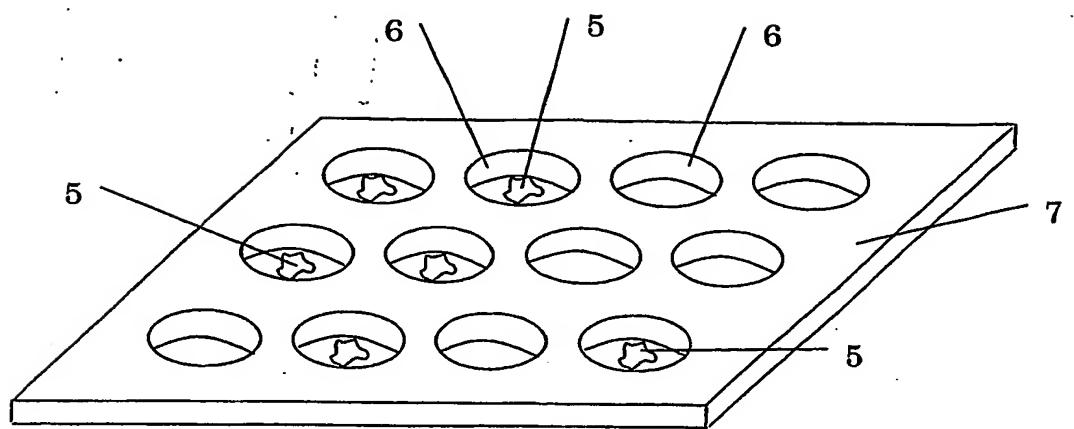
1819782



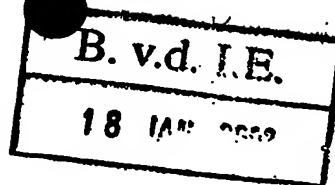
UITTREKSEL

Optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat waarop volgens een vast patroon testsubstanties kunnen worden aangebracht, welke leesinrichting verder optische omzetorganen omvat voor omzetten van een testsubstantie afkomstig licht in een meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstantie. De optische omzetorganen omvatten lichtontvangstgebieden die zijn geconfigureerd in een patroon dat overeenkomt met het patroon van de testplaat. Door de uitvinding wordt het mogelijk om niet-invasief een zuurstofconcentratie in een testsubstantie, zoals een celkweek, te meten, zonder het zuurstofgehalte door mechanische trillingen wordt verstoord. Daardoor kunnen betrouwbaar metingen aan stoffen worden gedaan ter bepaling van de toxiciteit en/of opname- of afbraaksnelheid in levende cellen

726



3782



P58024NL00

Titel: Optische leesinrichting.

De uitvinding heeft betrekking op een optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat voor het testen van in een voorafbepaald patroon op de testplaat aangebrachte testsubstanties, en optische omzetorganen voor omzetten van licht, 5 afkomstig van de testsubstanties, in een meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstanties.

Een dergelijke leesinrichting is bijvoorbeeld bekend uit het Amerikaanse octrooischrift No. 4.810.096 en wordt gebruikt voor het bepalen van absorptie van licht van testverbindingen die zijn opgenomen in 10 een zg. microtiterplaat, een transparante, van glas of een kunststof vervaardigde testplaat voorzien van een regelmatig patroon van uitsparingen waarin testsubstanties kunnen worden aangebracht, zoals pharmaco-actieve stoffen of celkweken.

Een nadeel van de bekende leesinrichting is dat deze bewegende 15 delen bevat, die afgesteld dienen te worden zodat respectievelijke testposities in een microtiterplaat kunnen worden uitgelezen. Deze afstelling is gecompliceerd en kan per plaat of in de tijd variëren. Bovendien is het mechanisme onderhoudsgevoelig. Verder veroorzaken het transport naar de inrichting, en de bewegende delen daarvan tijdens het testen, 20 onnodige verstoringen in testsubstanties wat nadelig is wanneer dit van invloed is op het testresultaat, bijvoorbeeld, indien de zuurstofevenwichten in de testsubstantie worden verstoord.

De uitvinding heeft tot doel de bovengenoemde nadelen te ondervangen en te voorzien in een verbeterde optische leesinrichting, die 25 het mogelijk maakt op een testplaat aangebrachte testsubstanties zonder verstoringen te testen.

PTII

Dit doel wordt bereikt doordat de optische omzetorganen lichtontvangstgebieden omvatten die in een vlak zijn opgesteld volgens een overeenkomstig patroon als de testsubstanties van de testplaat.

Door de uitvinding is het mogelijk een optische leesinrichting
5 zonder bewegende delen te verschaffen, waardoor testen mogelijk is zonder dat door metingen de test wordt verstoord.

Bij voorkeur omvat het huis een basisplaat, waarin de optische omzetorganen in een patroon zijn opgenomen dat overeenkomt met het patroon van de testplaat, welke basisplaat een zodanige vorm heeft dat deze
10 met een testplaat kan worden gekoppeld voor het verschaffen van een direct optisch contact tussen de optische omzetorganen en testsubstanties op de testplaat. De inrichting kan koppelmiddelen omvatten om de testplaat op de basisplaat te koppelen. Dit maakt een compacte opstelling mogelijk waarbij de signaalopbrengst optimaal is. Een alternatieve uitvoeringsvorm omvat
15 een inrichting waarbij licht met behulp van lichtgeleiders, zoals bijvoorbeeld optische fibers naar een optisch gevoelig element, wordt getransporteerd.

Hoewel ook andere optische parameters kunnen worden gedetecteerd, zoals kleur, absorptie en transmissie, zijn de optisch gevoelige elementen bij voorkeur ingericht voor het registreren van licht afkomstig
20 van een chemo-optische substantie, voor het meten van een concentratiegraad van een stof waarvoor de chemo-optische substantie gevoelig is. In het bijzonder kunnen de optische elementen een halfwaardetijd van fluorescentielicht registreren. Dergelijk fluorescentielicht kan worden uitgezonden door een zuurstofgevoelige
25 coating die op de testposities van de testplaat aanwezig is. Door de uitvinding wordt het mogelijk om niet-invasief een zuurstofconcentratie in een testsubstantie, zoals een celkweek, te meten. Daardoor kunnen betrouwbaar metingen aan stoffen worden gedaan ter bepaling van de toxiciteit en/of opname- of afbraaksnelheid in levende cellen, wat van groot

belang is in de hedendaagse praktijk van zg. "high-throughput" tests bij het onderzoek naar medicijnen.

De optische leesinrichting heeft bij voorkeur een afmeting die slechts weinig groter is dan een standaard microtiterplaat, zodat de 5 leesinrichting in een broedstof kan worden opgenomen en worden uitgelezen. Daardoor wordt mogelijk om real-time metingen uit te voeren, zonder dat de condities waaronder een celkweek plaatsvindt worden veranderd.

De uitvinding heeft verder betrekking op een microtiterplaat, 10 voorzien van een chemo-optische coating. Bij voorkeur is de microtiterplaat voorzien van een gasdichte afsluiting om de zuurstoftoevoer naar een testsubstantie te beperken. Hierdoor kan de vitaliteit van een biologische entiteit, zoals bijvoorbeeld kiemend zaad, worden getest.

15 Verdere voordeelen en kenmerken van de uitvinding zullen worden toegelicht aan de hand van de tekening. Hierin toont:

Fig. 1 een voorkeursuitvoeringsvorm van een optische lezer volgens de uitvinding, in samenwerking met een microtiterplaat;

20 Fig. 2 een schematische weergave van een optische uitlezing met de optische lezer volgens de uitvinding;

Fig. 3 een microtiterplaat volgens de uitvinding.

De optische lezer 1 volgens figuur 1 omvat een huis 2 met een vlakke 25 basisplaat 3, waarin optische omzetorganen 4 zijn opgenomen. De optische omzetorganen 4 zijn bijvoorbeeld fotodiodes, of ander type halfgeleiders die gevoelig zijn voor een van belang zijnd optisch bereik. De optische omzetters 4 zetten licht om dat wordt uitgezonden door testsubstanties 5 die in de uitsparingen 6 van een microtiterplaat 7 zijn aangebracht. De uitsparingen 30 6 van de microtiterplaat 7 vormen een vast patroon, in het voorbeeld van de

tekening een matrixvormig patroon, van een in de praktijk gangbaar aantal uitsparingen, zoals bijvoorbeeld een 96-wells plaat. In de tekening is ter wille van de duidelijkheid slechts een beperkt aantal uitsparingen weergegeven.

5 De omzetorganen 4 zijn volgens een zelfde soort patroon als de uitsparingen 6 van de microtiterplaat 7 in de basisplaat 3 aangebracht, waarbij het aantal omzetorganen gelijk is aan het aantal testposities van een uit te lezen microtiterplaat 7. Op deze wijze kan met behulp van één omzetter 4 steeds een testsubstantie 5 van één testpositie worden
10 geanalyseerd, zodat een mechanische beweging van de omzetter naar verschillende posities corresponderend met verschillende uitsparingen van de microtiterplaat 7 overbodig is. De inrichting volgens de uitvinding heeft een afmeting die nagenoeg overeenkomt met die van een standaard microtiterplaat, zodat de leesinrichting in een (niet weergegeven) broedstof voor het kweken van biologisch materiaal kan worden opgenomen en ter
15 plekke kan worden uitgelezen, zonder dat mechanische verstoringen optreden, in het bijzonder, zonder dat de plaat uit de stoof behoeft te worden genomen.

Op de basisplaat 3 zijn koppelorganen 8 aanwezig in de vorm van een
20 sleuf, waarin de testplaat kan worden geschoven en gefixeerd voor het vormen van een vaste verbinding met de optische lezer 1.

De omzetters 4 zijn door middel van verbindingen 9 verbonden met een elektronische regeleenheid 10, voor het regelen van de respectieve omzetters 4, in het bijzonder voor het regelen van de timing van het uitlezen
25 van de signalen uit een omzetter en/of het activeren van een lichtbron voor het exciteren van een chemo-optische verbinding (zie fig. 2). De regeleenheid 10 kan met behulp van een externe koppeling 11 als randapparaat aan een computer worden aangesloten.

In figuur 2 is schematisch de werking weergegeven van een
30 voorkeursuitvoeringsvorm van de optische lezer 1. De lezer 1 is geschikt

voor het analyseren van licht afkomstig van een chemo-optische substantie 12 die in wisselwerking wordt gebracht met de testsubstantie 5 in de microtiterplaat 7, voor het bepalen van een concentratiegraad van een van belang geachte stof in de testsubstantie 5. Daartoe is in de optische lezer 5 een lichtbron 13 opgenomen die licht 14 uitzendt in een bereik waarvoor de chemo-optische substantie 12 is.

Onder aanwezigheid van de testsubstantie 5 zendt de chemo-optische substantie 12 flurescentielicht 15 uit, dat door een omzetter 4 wordt geregistreerd. Uit de signalen van de omzetter 4 kan, bijvoorbeeld door 10 analyse van de totale lichtopbrengst of een halfwaardetijd van de sterkte van het uitgezonden flurescentielicht 15 de van belang zijnde concentratiegraad worden bepaald. Een voorbeeld hiervan is het meten van 15 de zuurstofconcentratie in een testsubstantie 7 met behulp van een fluorescentiemeting aan een ruthenium-kleurstof of een andere organometaalverbinding die in een gasdoorlatende matrix is opgenomen.

In figuur 3 is schematisch een microtiterplaat 7 volgens de uitvinding weergegeven. De microtiterplaat 7 is een gemodificeerde standaard 96-wellsplaat of omvat een andere hoeveelheid uitsparingen (wells). De plaat 7 omvat uitsparingen 6, waarin een chemische stof of een bepaald biologisch 20 materiaal kan worden gebracht (niet weergegeven), om op te kweken en/of te analyseren. In de uitsparingen is een coating aangebracht, waarin een chemo-optisch materiaal 12 zoals het bovengenoemde rutheniumcomplex is opgenomen. In het voorbeeld van de tekening is de microtiterplaat 7 verder voorzien van een afsluiting 16 die over de plaat kan worden gebracht en met 25 behulp van lijm of een ander afsluitmiddel gasdicht, in het bijzonder zuurstofdicht kan worden afgesloten. Met de microtiterplaat volgens de uitvinding is het mogelijk om non-invasief zuurstofbepalingen te doen aan biologisch materiaal, zoals bijvoorbeeld zaden, zodat de vitaliteit daarvan kan worden geanalyseerd.

Hoewel de uitvinding is toegelicht aan de hand van de voorkeursuitvoeringsvorm, is het mogelijk andere uitvoeringen toe te passen, die eveneens onder de reikwijdte van de conclusies vallen. Daarbij kunnen bijvoorbeeld lichtgeleiders zijn toegepast, die het licht van de

5 lichtontvangstgebieden geleiden naar een verwerkseenheid, die zelfs buiten een broedstoof kan zijn opgesteld. of anderszins. Een excitatielamp kan centraal in de lezer zijn opgenomen, maar ook via andere wijze kan licht aan een te analyseren testsubstantie worden toegevoerd. Behalve zuurstof kunnen ook andere van belang zijnde chemische stoffen, zoals CO-2

10 of pH of andere van belang geachte parameters worden geanalyseerd.

Dergelijke variaties worden geacht onder de reikwijdte van de uitvinding te vallen, zoals gedefinieerd in de navolgende conclusies.

CONCLUSIES

1. Optische leesinrichting omvattende een huis voor het ontvangen van een testplaat waarop volgens een vast patroon testsubstanties kunnen worden aangebracht, welke leesinrichting verder optische omzetorganen omvat voor omzetten van van een testsubstantie afkomstig licht in een meetsignaal dat correspondeert met een voorafbepaalde parameter van de testsubstantie, met het kenmerk, dat de optische omzetorganen lichtontvangstgebieden omvatten die zijn geconfigureerd in een patroon dat overeenkomt met het patroon van de testplaat.
2. Optische leesinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het huis een basisplaat omvat, waarin de optische omzetorganen in een patroon zijn opgenomen dat overeenkomt met het patroon van de testplaat, welke basisplaat een zodanige vorm heeft dat deze met een testplaat kan worden gekoppeld voor het verschaffen van een direct optisch contact tussen de optische omzetorganen en testsubstanties op de testplaat.
3. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de inrichting koppelmiddelen omvat om de testplaat op de basisplaat te koppelen.
4. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het aantal omzetorganen gelijk is aan het aantal testposities van een uit te lezen testplaat.
5. Optische leesinrichting volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat de optisch gevoelige elementen zijn ingericht voor het registreren van licht afkomstig van een chemo-optische substantie, voor het

meten van een concentratiegraad van een stof waarvoor de chemo-optische substantie gevoelig is.

6. Optische leesinrichting volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de optische elementen een halfwaardetijd van fluorescentielicht registreren.

5 7. Optische leesinrichting volgens ten minste een van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat deze de afmeting heeft van een standaard microtiterplaat, zodat de leesinrichting in een broedstoof kan worden opgenomen en worden uitgelezen.

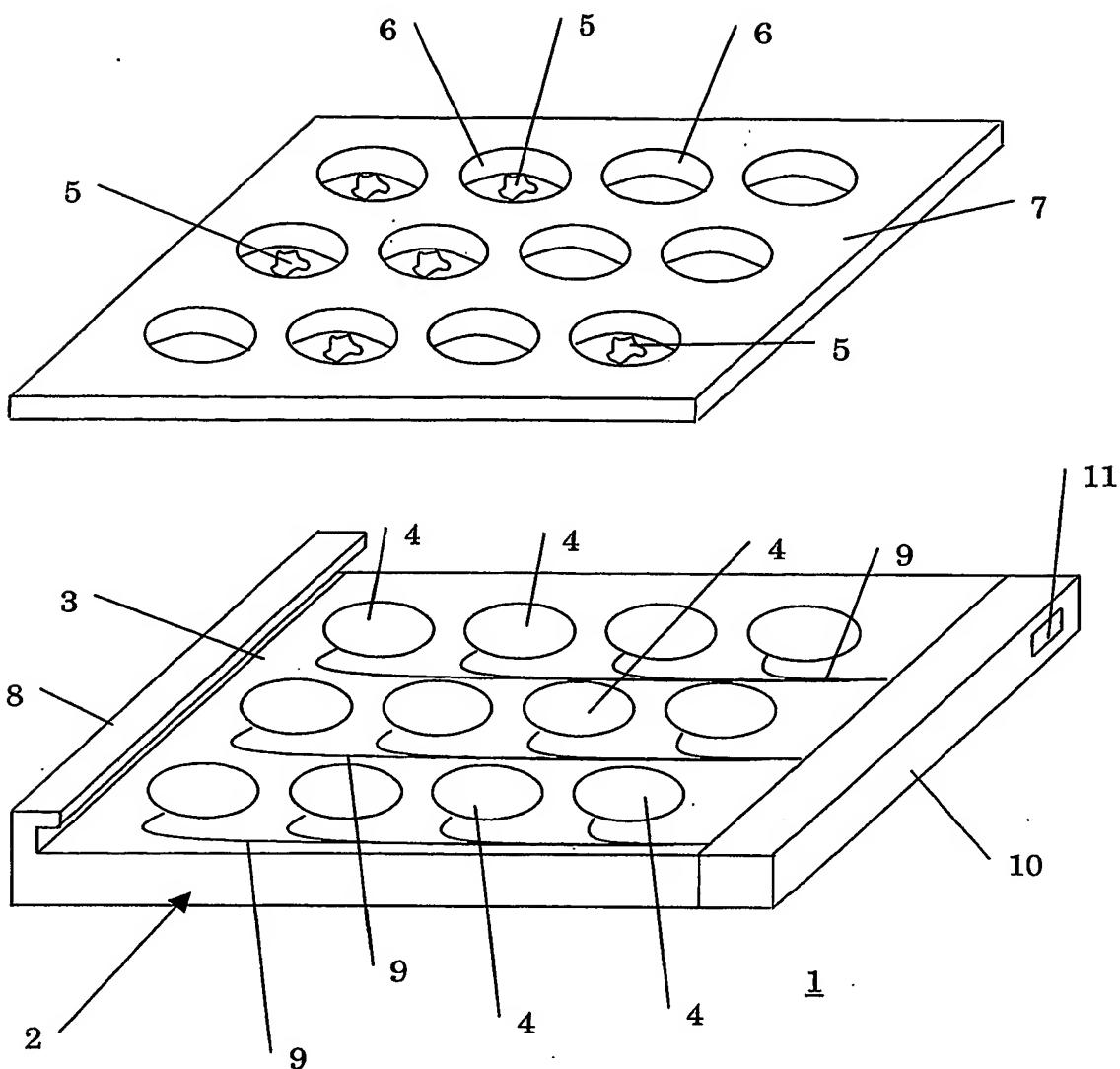
8. Microtiterplaat, met het kenmerk, dat de microtiterplaat is voorzien
10 van koppelorganen voor koppeling van de plaat met een optische lezer volgens ten minste één van voorgaande conclusies.

9. Microtiterplaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat de microtiterplaat is voorzien van een chemo-optische coating.

10. Microtiterplaat volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de coating
15 zuurstofgevoelig is en dat de microtiterplaat een afsluiting omvat voor het gasdicht afsluiten van de testsubstanties.

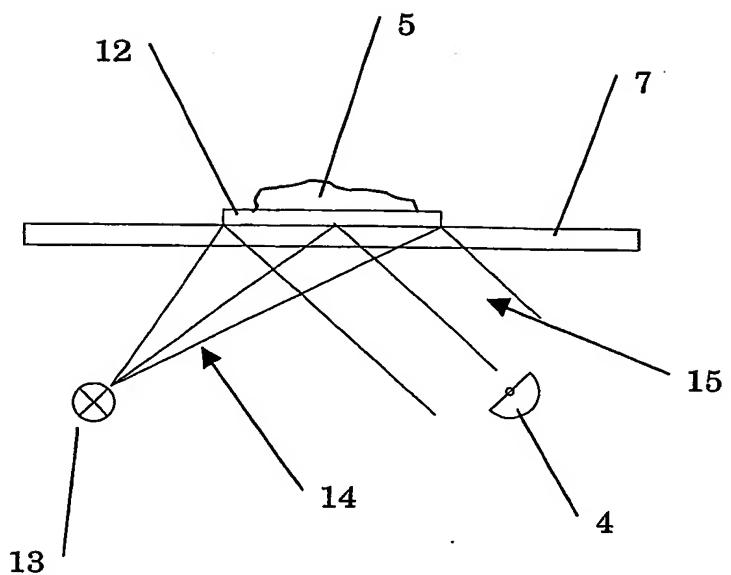
10 19782

Fig. 1



10 19782

Fig. 2



1019782

Fig. 8

